

POWERED BY **Dialog**10/526112
BT01 Rec'd PCT/PTC 28 FEB 2005**NEW HIGH-EFFICIENCY ELECTRODE SYSTEM FOR IONTOPHORESIS****Publication Number:** 08-155041 (JP 8155041 A) , June 18, 1996**Inventors:**

- OKABE KEIICHIRO
- RAI SHIHEI

Applicants

- ADVANCE CO LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 06-329241 (JP 94329241) , December 05, 1994**International Class (IPC Edition 6):**

- A61N-001/30
- A61N-001/04

JAPIO Class:

- 28.2 (SANITATION--- Medical)

JAPIO Keywords:

- R057 (FIBERS--- Non-woven Fabrics)

Abstract:

PURPOSE: To control the drug ion competitive ions generated in an electrode applicator, to improve the transportation efficiency (transport number) of the drug and to make the structure of an iontophoresis drug dosing electrode system simpler by combining a functional polymer and a conductive base material, thereby forming this system.

CONSTITUTION: This iontophoresis drug dosing electrode system is formed by combining a conductive base material and ammonium hydroxide or the functional polymer having the functional group, such as quaternary ammonium halide salt, sulfo group, carboxylic acid group or amine group.

JAPIO

© 2005 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

Dialog® File Number 347 Accession Number 5199541

特開平8-155041

(43)公開日 平成8年(1996)6月18日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

片内整理番号

FI

技術表示箇所

A 6 1 N 1/30

1/04

審査請求 未請求 請求項の数12 FD (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平6-329241

(22)出願日 平成6年(1994)12月5日

(71)出願人 000126757

株式会社アドバンス

東京都中央区日本橋小舟町5番7号

(72)発明者 岡部敬一郎

東京都世田谷区成城8丁目30番地28号

(72) 發明者 賴 梓平

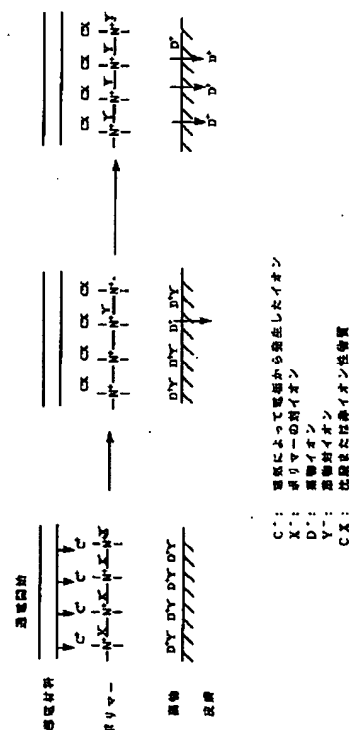
東京都調布市菊野台2丁目31番地43号

(54)【発明の名称】 イオントフォレシス用新規高能率電極システム

(57) 【要約】

【目的】イオントフォoresis薬物投与電極システムについて、機能的なポリマーと導電基材を組み合わせることによって、電極アプリケーション内で発生する薬物イオン競合イオンを制御し、薬物の輸送効率（輸率）を向上させること、また、その構造をより簡略化することを目的とする。

【構成】イオントフォレシス薬物投与電極システムが、導電基材とアンモニウムヒドロキサイドあるいは、4級アンモニウムハロゲン塩、スルホン酸基、カルボン酸基、アミン基など官能基をもつ機能性ポリマーとを混合してなるもの。



【特許請求の範囲】

【請求項1】導電材料とアンモニウムヒドロキサイドあるいは、4級アンモニウムハロゲン塩、スルホン酸基、カルボン酸基、アミン基など官能基をもつ機能性ポリマーを混合してなるイオントフォレシス用電極システム。

【請求項2】前記導電材料は、生体に安全なものであって、たとえば、銀、鉄、金、白金、チタンなど金属材料および炭素、グラファイトなど非金属材料のひとつあるいは複数の粒体あるいは箔体である請求項1に記載のイオントフォレシス用電極システム。

【請求項3】前記4級アンモニウムハロゲン塩は、たとえば、クロライド、あるいは、ブロマイド、あるいは、イオダイドなどである請求項1に記載のイオントフォレシス用電極システム。

【請求項4】前記機能性ポリマーがカルボキシメチルセルロース系、アクリル酸塩系、ビニールアルコール系、ビニールピロリドン系、スチレン系などからなる、ひとつあるいはそれらの混合物である請求項1に記載の電極システム。

【請求項5】前記請求項1の電極システムが、導電材料（たとえば、銀）含有インクと4級アンモニウムクロライドを持つポリマーを混合し、フィルム上にプリントしてつくるフィルム電極システム。

【請求項6】前記請求項1の電極システムが、たとえば以下の組み合わせであること、すなわち、鉄導電材料とアンモニウムヒドロキサイドを有するポリマーからなる陽極電極システム。

【請求項7】上記請求項1の電極システムが、たとえば以下の組み合わせであること、すなわち、塩化銀／銀（AgCl／Ag）導電材料とカルボキシ銀塩基（-COOAg）を有するポリマーからなる陰極電極システム。

【請求項8】前記請求項1の電極システムが、たとえば以下の組み合わせであること、すなわち、非活性導電材料とアミン基及びスルホン酸基またはカルボン酸基を有するポリマーからなる陽極または陰極電極システム。

【請求項9】前記請求項1の電極システムが、たとえば以下の組み合わせであること、すなわち、非活性導電材料とキノンまたはアミナル官能基とアミン基及びスルホン酸基またはカルボン酸基を有するポリマーからなる陽極または陰極電極システム。

【請求項10】請求項1の電極システムを用いたイオントフォレーゼ薬物投与用アプリケーション。

【請求項11】請求項3の電極及び薬物リザーバーだけからなる簡単かつ安全なパッチ構造体を有する請求項10に記載のイオントフォレーゼ薬物投与用アプリケーション。

【請求項12】請求項5のリザーバーが薬物を含むゲルおよびセルロースあるいはナイロン系多孔状支持体であ

る請求項10に記載のイオントフォレーゼ薬物投与用アプリケーション。

【発明の詳細な説明】

【0001】

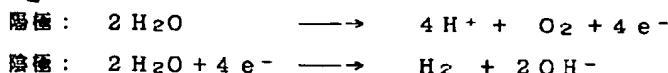
【産業上の利用範囲】本発明は経皮薬物投与システムとしてイオントフォレシスにおける新規な高効率電極システムを提供するものである。当システムは特別なる導電材料と機能性ポリマーを組み合わせることによって、通電時アプリケーション電極表面に発生するイオンを化学的に捕獲し、自体がポリマー電極として機能し、生体皮膚表面に接触する薬物水溶液中に溶け出す共存競合イオンの量を制限し、目的薬物の電気的輸送効率即ち輸率を高めることができ、広く薬物投与治療の場で、あるいは美容エステの場で利用度が高いと予想される。

【0002】

【従来の技術背景】イオントフォレシスは微電流下でイオン性物質の経皮透過を促進する技術である。近年、バイオテクノロジーの発展によって、数々のペプチドまたは蛋白質が薬物として登場している。例えば、インスリン、カルシトニン、成長ホルモン、エリスロポエチンなどがあげられる。これらのペプチド性薬物は、少量で高い薬効を示すが、消化管内タンパク分解酵素活性の問題から経口投薬法より注射投薬が一般的に選ばれている。注射での問題点、すなわち、痛み、煩わしさ、コンプライアンス等の向上、また時間薬理学的基礎から、イオントフォレシスによる時間制御型経皮投与システムの実用化研究が内外で隆盛となってきた。イオントフォレシスのデバイスは、安全で通電時も電気を感じない投与プログラムが可能な小型、携帯貼付型の時代を迎えている。例えば、脱分極イオントフォレシスデバイス[SASAKI, M. ET AL. US PAT 4764164]が上げられる。イオントフォレシスデバイスには二つの電極が使用されている。即ち、一つの電極はドナー電極で、イオン性薬物が含まれ、通電により薬物を体内へ浸透させる。もう一つの電極は対照電極で、体表に設置し回路を形成するために使われている。透過させる薬物が陽荷電（プラスチャージ）を持つ場合、陽極電極はドナー電極として働き、陰極が対照電極として回路を形成する。反対に、負荷電（マイナスチャージ）を持つ薬物の場合、陰極がドナー電極で、陽極が対照電極となる。イオントフォレシスによる薬物透過をさせるために、イオン性薬物を含むレザーバが必要である。電極とリザーバを含むアプリケーションは様々な特許が出願されている。しかし、何れも、イオン性物質の制御性に欠けるか複雑な構造を必要としている。イオントフォレシス通電中に陽極側に電極酸化反応によってプラスチャージを持つイオン、陰極側に電極還元反応によってマイナスチャージをもつイオンがそれぞれ発生する。電極によって以下の三種類に大別できる。

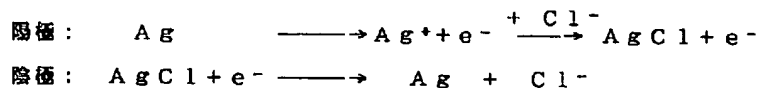
1) 非活性電極（例えば、炭素電極など）

【化1】



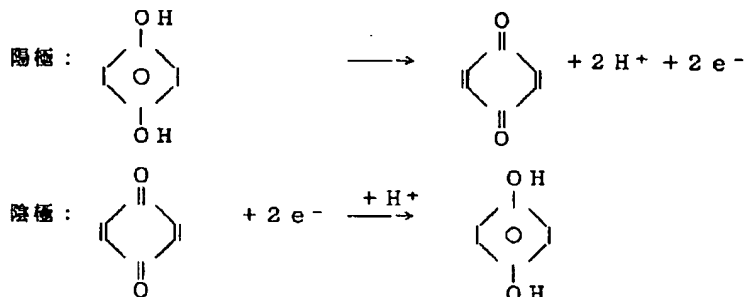
2) 活性電極 (Ag/AgCl 電極など)

【化2】



3) 有機酸化還元電極 (キノン、アミナルなど)

【化3】



流れた電気量と生じたイオンとの間には定量的な関係がありファラデー式で示される。

$$Q = F \times W / Me$$

Q: 電気量; F: ファラデー常数; W: 重量; Me: 当量

通電したとき、新たに生成したイオン種はイオン化した薬物の皮膚透過において電気的に競合し、輸率（透過効率）を低下させる。この輸率低下問題を解決するため、これまで以下に示す三つの方法が考えられてきた。一つの方法はイオン交換膜を利用してアプリケーション内で電極側と薬物側を隔離して競合イオンの影響を除く方法である (Sanderson J.E. US pat. 828794(1986))。もう一つの方法はまずイオン交換樹脂と薬物を交換させ、次に通電中発生した水素イオン H^+ または OH^- に交換することで薬物をイオン交換樹脂より放出し、競合イオンを除去している (Petelenz T.J. US pat. 4915685(1990))。第三番目の方法は特別な金属電極と薬物の組み合わせにより沈殿物質を生成し、あるいは中和することにより共存競合イオンを取り除く方法である (Unterrecker EP 0 182520)。これらの方法はいずれもアプリケーションの構造を複雑にし、製造コスト高となり、実用上不向きな面があり、また、特定な電極及び薬物の組み合わせに限られているという問題点があった。(例えば、酢酸塩のペプチドのイオントフォレシス等)。

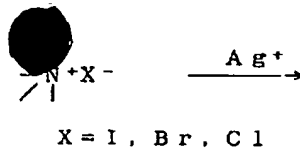
【0003】

【発明が解決しようとする課題】以上述べたようにイオントフォレシスにおける欠点改善のため、本発明は機能性ポリマーと導電材料を組み合わせることによって、イオントフォレシス電極アプリケーション内で発生するイオンを制御し、薬物の透過効率を向上すること、また、デバイスの構造を簡略化することを目的とした。

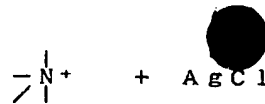
【0004】

【課題を解決するための手段】この課題を解決するため鋭意工夫し以下の発明に至った。即ち、図1に示すように導電材料とポリマーの複合材の中において通電によってできた導電材料表面にできたイオンチャージを導電性ポリマーに転化し、ポリマーが電荷をもち自身が電極として働かせることを保証する構造体を構築した。つまり、電極表面に電解して発生した薬物イオンと競合するチャージイオンを移動できないイオンとすることによって競合を排除する、すなわちポリマー中に存在するその対（カウンター）イオンによって非イオン化させることである。この目的のためには二つの方法がある。一つは沈殿させること、もう一つは非解離性あるいは難解離性化合物を生成させることである。[例1]イオントフォレシス薬物含有電極（ドナー電極）が陽極の活性電極の場合、銀（Ag）電極を選んだ時の方法を示す。即ち、有効な手段として塩素イオン（ Cl^- ）源を有するポリマー4級アンモニウム塩を銀電極の表面に使用することによって効率を高めることができる。即ち、通電によって電極表面から生成した銀イオン（ Ag^+ ）がポリーマトリックス中に存在する塩素イオン（ Cl^- ）と反応して不溶解性 AgCl として沈殿すると同時にポリマーがプラスチャージを持つようになる。こうしてイオン濃度の電位差が生じることになり、競合イオンのない状態に近づき、従来のイオントフォレシス電極システムに比べて高い薬物の輸送効率が見られることになる。ここで、塩素イオン（ Cl^- ）のかわりに沃素イオン（ I^- ）、臭素イオン（ Br^- ）などハロゲンイオンを用いても同様な沈殿物ができ、同様な輸率を高める効果が得られる。

【化4】



【例2】イオントフォレシス薬物投与電極（ドナー電極）が陽極で非活性電極を用いた場合、水酸イオン（OH⁻）源を持つポリマーを非活性電極表面の周囲に配することによりイオントフォレシス薬物輸送効率を高めることができる。即ち、通電によって生成したイオン（H⁺）



）がポリマーマトリクス中の水酸イオン（OH⁻）と反応し、共存競合イオンを除去することが出来、薬物透過率を高めることができる。

【化5】

【例3】イオントフォレシス薬物投与電極（ドナー電極）が陰極の場合、活性電極が塩化銀（AgCl）電極の時を例にして説明する。塩化銀電極から塩素イオン（Cl⁻）が発生し、陰イオン性薬物に対して競合イオンとなるので、例えば、官能基として -COOAg を持つポリマー（R-COOAg）をコートすることにより、

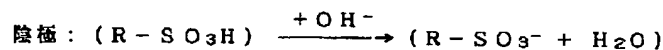
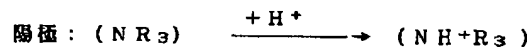
解離した銀（Ag）と電極から遊離した塩素イオン（Cl⁻）が反応して沈澱物となるから、競合イオンである塩素イオン（Cl⁻）が除去でき、イオン性薬物の透過率（輸率）を高めることができる。

【化6】

【例4】イオントフォレシス薬物投与側電極（ドナー電極）が非活性電極で炭素電極を用いた時を例として説明する。三級アミンとスルホン酸基を同時に持つポリマーを用いることにより、電極表面で発生するプロトン

（H⁺）あるいは水酸イオン（OH⁻）が捕捉され、競合イオンであるそれぞれが除去されイオン性薬物の透過率（輸率）を高めることができる。

【化7】



【0005】

【発明の効果】即ち本発明によればイオントフォレシス薬物経皮投与電極システムにおいて、電極部導電性基材表面から発生するイオンを、その基材の周囲をとりまく機能性ポリマーにより即座に不溶化捕獲し、薬物イオンの競合イオンを電場内から除去することができるので、薬物の電氣的皮膚浸透における輸率が向上し、結果として、薬物利用効率の向上効果がもたらされる。また、完成電極システム自体が簡単な構造体となるのでアプリケーション部位の小型化スリム化と製造コストの低下効果ももたらされる。次に実施例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0006】

【実施例】図2は、本発明の一実施例を示す図であり、(A)は中央断面図、(B)は電極部分を模式的に示した図、(C)は、上面図である。図2(A)において、(1)は、電極部であり、(B)で示すように導電性粒子（ここでは銀粒子）(6)とポリマー粒子(7)が混在している。(2)は、ゲル部材であり、PVA等からなる。(3)は、生体皮膚表面と接触する為の接触部材であり不織布等で形成されている。(4)はテープであり、非導電性部材よりなる。テープ(4)は、電極部

(1)ゲル部材(2)接触部材(3)を周縁から支持するために配置されたものであり、例えばマイクロフォーム(3M社製)で形成されている。(5)は、粘着部材であり、全体を生体皮膚表面に貼着固定するために設けられたものであって、例えばブレンダーム(3M社製)よりなる。(8)は、支持部材であって、非導電性基材よりなり電極部(1)、テープ(4)を支持する。

(9)は、導電端子であって、電極部(1)と接続し、更に電極部(1)と外部イオントフォレシス用電気出力装置（図示せず）とを電氣的に接続させる為の入力部分を形成するものである。尚、導電端子(9)を用いずイオントフォレシス用電気出力装置を内部に配して一体化したものであってもよい。投薬用薬剤はゲル部材

(2)、接触部材(3)の1方又は両方の中あるいは表面に配されるものであるが特に限定されない。

フィルム電極の作製

銀インク8.5g(DW250H-5(東洋紡社製))、4級アンモニウム塩を持つ微細粒化したイオン交換樹脂1.5g(1X-8(ダウエックス社製))と希釈剤1.0g(YC-180(東洋紡社製))をよく混合し、PETフィルム(厚み0.1mm)の上にドクターブレードを用い一定厚さにのぼしプリントした。更に65℃30分間予備加熱した後、30分間150℃に

て加熱し、溶媒を除去し、 $28\mu\text{m}$ のフィルム新規電極が得られた。一方、従来電極は、同様に、銀インク4.27g (DW250H-5 (東洋紡社製))、食塩微細粒 (粒子平均径 $100\mu\text{m}$) 0.12gと希釈剤0.5g (YC-180 (東洋紡社製))を混合し、PETフィルム上に作製された。アプリケーションに応じて上記それぞれの電極はカットされ実効性試験に供せられた。

【0007】in vitroでの有効性評価 (SDラット摘出皮膚透過試験法)

TRH (サイトロロピン分泌ホルモン) を用いたラット摘出皮膚透過実験系で本電極の実効性評価を行った。SDラットをエーテル麻酔下で除毛し、腹部皮膚を採取し、皮膚の脂肪組織をピンセットできれいに除去し、摘出皮膚とした。これを生理食塩水に 4°C にて15時間放置した後、 $3 \times 3\text{cm}$ (9cm^2) の大きさに切り、サイドバイサイド拡散セル (アドバンス社製) に固定した。ドナー チャンバーは蒸留水でリンスした0.1%TRH酢酸塩溶液 (1ml) を置換注入した。レシーバーチャンバー (3.5ml) は3倍希釈した生理食塩水を加え、非通電60分間おいた後、通電 (電気条件: DC $0.39\text{mA}/\text{cm}^2$) 60分間を行い、ついで120分間にわたる経時的サンプリング (0.2ml) をレシーバー溶液から行い、TRHの膜透過量をHPLCで測定した。サンプリング後は新鮮な3倍生理食塩水を補充した。HPLCの測定条件は、HPLC装置-6A型 (島津製作所社製)、固定相: Inertsil ODS-2 $4.6 \times 150\text{mm}$, 流動相: 5mM IPG-SDS水溶液: メタノール=40:60 (pH=3.6, 磷酸で調整) で実施した。図3は直流下でTRH酢酸塩の透過量と時間の関係を示している。

【0008】結果1

図3に示されるように、イオントフォレシス通電前では、TRHの皮膚透過は認められなかったが、通電 (1mA定電流DC) 1時間後、従来電極の場合、透過量が $24 \pm 9\mu\text{g}$ (平均値 \pm 標準誤差) であった。これに対して新規電極の場合、透過量は $77 \pm 13\mu\text{g}$ (平均値 \pm 標準誤差) で、薬物透過効率が約3倍向上した。

結果2

また、図4に示されるように、脱分極イオントフォレシスシステム (ADIS; 40KHz, 30% duty、アドバンス社製) 通電 (2mA) の条件でも新規電極の方が従来の電極より約6倍高い薬物透過 ($127 \pm 17\mu\text{g}/20 \pm 7\mu\text{g}$ (新規/従前)、各平均値 \pm 標準誤

差) 効率を示した。

in vivoでの電極有効性評価 (SDラット経皮投与法)

方法: 薬用エーテルでSDラットを麻酔し、バリカンで腹部を除毛し、更にシーバーで処理した。70%アルコール脱脂綿で腹部をきれいにした後、新規電極を有するアプリケーションと従来電極を有するアプリケーションをそれぞれ3例ずつラットの腹部に装着し、対極はPVA生理食塩ゲルAgCl電極をセットし、固定器 (夏目製作所製) に入れ、1時間非通電期間を置いた後、通電 (ADIS, 40KHz, 30% duty) 1時間を行なった。採血時間は-60、0、30、60、120分とし、0.5mlの断尾採血を行った。得られた血液サンプルを遠心 ($10000\text{rpm}/5\text{min}$) 分離し、上清を試料血清とした。血清中TRHレベルの測定は (株) 三菱油化ピーシーエルに依頼し、RIAで測定した。

結果

図5に示す通り、通電開始後、血中にTRHの濃度が上昇し、30分後、従来電極では、 $10 \pm 2.8\text{ng}/\text{ml}$ の定常レベルを示したが、新規電極では、さらに高く $40\text{ng}/\text{ml}$ 以上のレベルとなり、約4倍の血中濃度が達成された。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明を説明する為の図である。

【図2】 本発明の一実施例を示す図である。

【図3】 本発明を説明する為のグラフ図である。

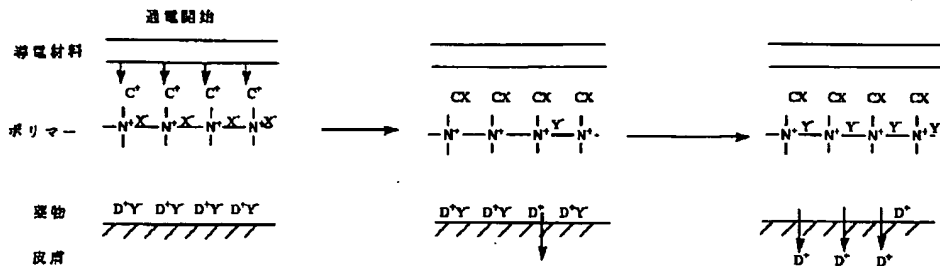
【図4】 本発明を説明する為のグラフ図である。

【図5】 本発明を説明する為のグラフ図である。

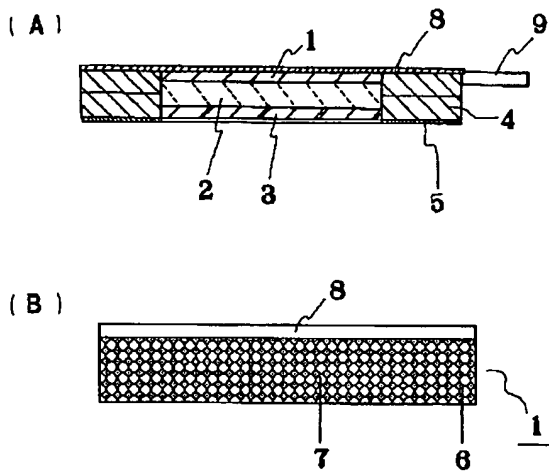
【符号の説明】

1. 電極部
2. ゲル部材 (PVAゲル)
 - a. 陽極: (従来と新規電極) 5% PVA (2mg TRH塩酸塩)
 - b. 陽極: (対照電極AgCl) 5% PVA (生理食塩水)
3. 接触部材 (不織布)
4. テープ (例えば、マイクロフォーム (3M社製))
5. 粘着部材 (粘着テープ (例えば、ブレンダーム (3M社製)))
6. 銀粒子
7. ポリマー粒子
8. 支持部材
9. 導電端子

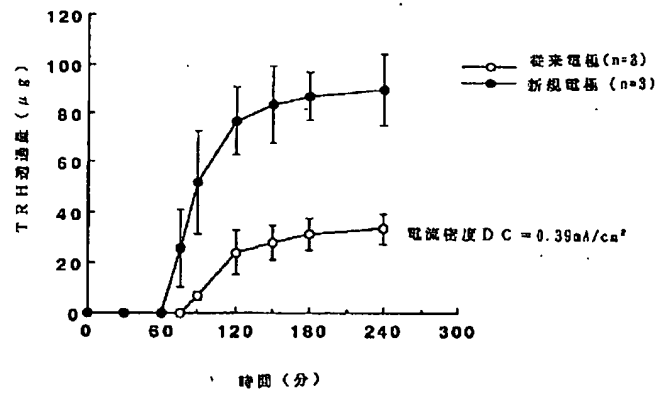
【図1】



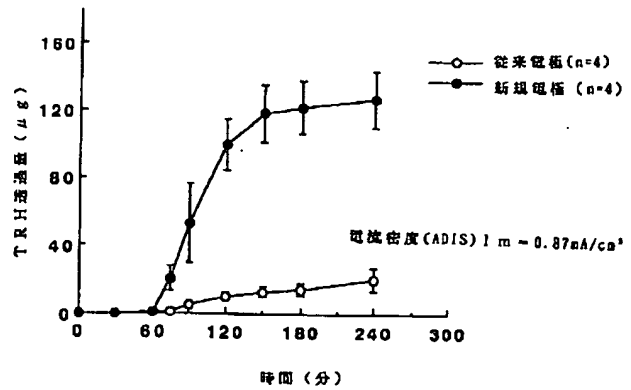
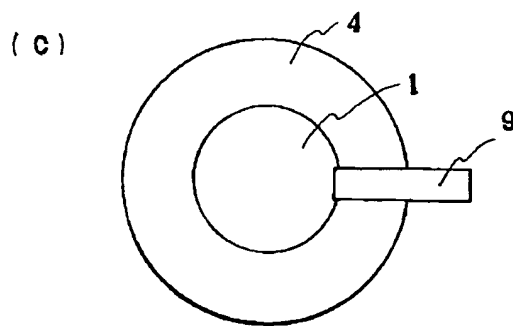
【図2】



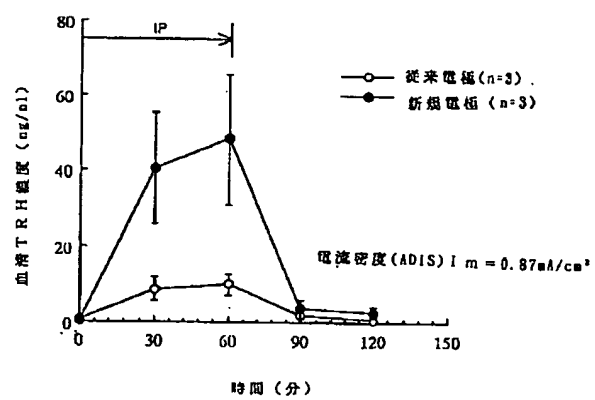
【図3】



【図4】



【図5】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.